

## 国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)  
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 KP-5544-PCT	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。		
国際出願番号 PCT/JPO0/05521	国際出願日 (日.月.年) 18.08.00	優先日 (日.月.年) 23.08.99	
出願人(氏名又は名称) 杏 林 製 薬 株 式 会 社			

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 \_\_\_\_\_ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> C 0 7 D 2 7 7 / 3 4, A 6 1 K 3 1 / 4 2 6, A 6 1 P 3 / 0 6, 3 / 1 0, 4 3 / 0 0

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> C 0 7 D 2 7 7 / 3 4 - 2 7 7 / 3 6, A 6 1 K 3 1 / 4 2 5 - 3 1 / 4 2 6,  
A 6 1 P 3 / 0 6, 3 / 1 0, 4 3 / 0 0

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 8 - 3 3 3 3 5 5, A (杏林製薬株式会社), 1 7. 1 2 月. 1 9 9 6 (1 7. 1 2. 9 6), 特許請求の範囲, 【0 0 0 4】, 実施例 (ファミリーなし)	1 - 1 0
Y	J P, 9 - 4 8 7 7 1, A (杏林製薬株式会社), 1 8. 2 月. 1 9 9 7 (1 8. 0 2. 9 7), 特許請求の範囲, 【0 0 0 4】, 実施例, & W O, 9 6 / 3 8 4 2 8, A 1, 特許請求の範囲, 第 2 頁 2 - 6 行, 実施例, & E P, 8 4 6 6 9 3, A 1, & A U, 9 6 5 8 4 4 6, A, & H U, 9 8 0 2 5 6 5, A 2, & U S, 6 0 0 1 8 6 2, A, & U S, 6 0 3 0 9 9 0, A, & K R, 9 9 0 2 2 4 3 5, A	1 - 1 0

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 1. 0 9. 0 0

国際調査報告の発送日

26.09.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

今 村 玲 英 子

4 C

9 7 3 6

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	MURAKAMI, K., <i>et al.</i> , "A Novel Insulin Sensitizer Acts as a Coligand for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\alpha$ (PPAR- $\alpha$ ) and PPAR- $\gamma$ ", DIABETES, 47, pp.1841-1847 (1998), 要約, 1841頁右欄1行-1842頁左欄4行	1-10
Y	井手 智広ら, 「Zucker fattyラットにおける肝脂質代謝に対する PPAR $\alpha$ 活性化の影響」, Diabetes Frontier, 9(3), pp.345-346 (1998)	1-10
Y	EP, 3 3 2 3 3 1, A 2 (PFIZER INC.), 13. 9月. 1989 (13. 09. 89), 特許請求の範囲, & JP, 1-272573, A, 特許請求の範囲, & WO, 89/08650, A, & AU, 8931075, A, & PT, 89913, A, & IL, 89478, A, & DK, 8901082, A, & ZA, 8901682, A, & FI, 9004414, A, & NO, 9003862, A, & US, 5061717, A, & US, 5120754, A, & US, 5223522, A	1-10
Y	WO, 97/32863, A1 (鳥居薬品株式会社), 12. 9月. 1997 (12. 09. 97), 特許請求の範囲, 実施例, & AU, 9722313, A	1-10
Y	JP, 9-301963, A (杏林製薬株式会社), 25. 11月. 1997 (25. 11. 97), 特許請求の範囲, 【0004】 (ファミリーなし)	1-10



(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年 3 月 1 日 (01.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/14351 A1

(51) 国際特許分類:  
A61K 31/426, A61P 3/06, 3/10, 43/00

C07D 277/34,

雅樹 (TSUNODA, Masahiko) [JP/JP]; 〒344-0062 埼玉県春日部市粕壁東2-2-2 リバーサイドメゾン201 Saitama (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/05521

(22) 国際出願日: 2000 年 8 月 18 日 (18.08.2000)

(74) 代理人: 弁理士 箕浦 清 (MINOURA, Kiyoshi); 〒102-0073 東京都千代田区九段北3丁目2番2号 九段ビル7階 Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願平11/235529 1999 年 8 月 23 日 (23.08.1999) JP  
特願2000/242707 2000 年 8 月 10 日 (10.08.2000) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 宮地弘幸 (MIYACHI, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒347-0063 埼玉県加須市大字久下1676-41 Saitama (JP). 野村昌弘 (NOMURA, Masahiro) [JP/JP]; 〒329-0101 栃木県下都賀郡野木町友沼6607-7 Tochigi (JP). 棚瀬隆宏 (TANASE, Takahiro) [JP/JP]; 〒329-0101 栃木県下都賀郡野木町友沼4657-9 Tochigi (JP). 村上浩二 (MURAKAMI, Koji) [JP/JP]; 〒329-0205 栃木県小山市間々田356-1 Tochigi (JP). 角田

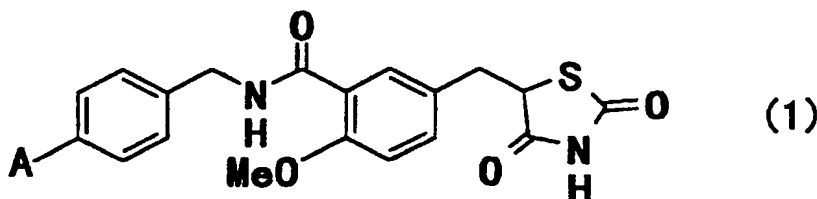
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SUBSTITUTED BENZYLTHIAZOLIDINE-2,4-DIONE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体



(57) Abstract: Substituted benzylthiazolidine-2,4-dione derivatives capable of, as a ligand of human peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR), enhancing the transcriptional activity of the receptor and showing effects of lowering blood sugar level and lowering lipid level; and a process for producing the same.

Novel substituted benzamide derivatives represented by general formula (1), pharmaceutically acceptable salts thereof and hydrates of the same wherein A represents optionally substituted phenyl, optionally substituted phenoxy or optionally substituted benzyloxy.

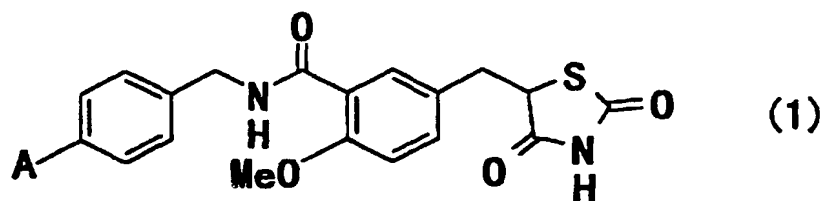
[続葉有]



(57) 要約:

ヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPAR)のリガンドとして受容体の転写活性を増大させ、血糖低下作用、脂質低下作用を示す置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びそれらの製造法を提供する。

一般式(1)



〔式中、Aは無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す〕で表される新規置換ベンズアミド誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物及びそれらの製造法に関する。



## 明 細 書

## 置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体

## 技術分野

本発明は核内受容体であるペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 (PPAR と略す) アゴニスト、特にヒト PPAR アゴニストとして糖尿病や高脂血症等の代謝性疾患の予防及び/又は治療に有効な置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体とその付加塩及びこれらの製造方法並びにこれらの化合物を含有する医薬組成物に関する。

## 背景技術

ペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 (PPAR) はステロイド受容体、レチノイド受容体やサイロイド受容体等と同様核内受容体スーパーファミリーに属するリガンド依存性の転写因子であり、これまでに組織分布を異にする三つのアイソフォーム ( $\alpha$  型、 $\beta$  (又は  $\delta$ ) 型、 $\gamma$  型) がヒトをはじめ種々の動物種で同定されている (*Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1992, 89, 4653)。この内 PPAR  $\alpha$  は脂肪酸の異化能の高い肝臓や腎臓等に分布しており、特に肝臓において高発現が認められ (*Endocrinology*, 1995, 137, 354)、脂肪酸の代謝や細胞内輸送に関連する遺伝子 (例えばアシル CoA 合成酵素、脂肪酸結合タンパク質やリポ蛋白リパーゼ) 及びコレステロールや中性脂質の代謝に関連するアポリポタンパク (AI、AII、CIII) 遺伝子の発現を正や負に制御している。PPAR  $\beta$  は神経細胞を中心として生体内各組織に普遍的に発現している。現時点では PPAR  $\beta$  の生理的意義については不明である。PPAR  $\gamma$  は脂肪細胞に高発現していて脂肪細胞の分化に関与している (*J. Lipid. Res.*, 1996, 37, 907)。この様に PPAR の各アイソフォーム

は特定の臓器や組織において特異的な機能を果たしている。

又、PPAR $\alpha$ のノックアウトマウスは加齢に伴い高中性脂肪血症を呈し、白色脂肪細胞の増加を主とした肥満になる事が報告されており(*J. Biol. Chem.*, 1998, 273, 29577)、PPAR $\alpha$ の活性化と血中脂質(コレステロール及び中性脂質)低下作用との関連が強く示唆されている。

一方、従来より高脂血症治療薬としてはフィブラート系薬剤やスタチン系薬剤が汎用されている。しかしフィブラート系薬剤ではコレステロール低下作用が弱く、一方スタチン系薬剤では遊離脂肪酸やトリグリセライドの低下作用は弱い。またフィブラート系薬剤に関しては胃腸障害、発疹、頭痛、肝機能障害、腎機能障害や胆石等の種々の副作用が報告されていて、フィブラート系薬剤が広範な薬理作用を示す事がその原因として考えられている。

一方、II型糖尿病(非インスリン依存性糖尿病)に対する治療薬であり、血糖低下作用、高インスリン血症改善作用等を示す一連のチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体であるトログリタゾン、ピオグリタゾン、ロジグリタゾンの主要な細胞内標的タンパク質がPPAR $\gamma$ であり、これらの薬物はPPAR $\gamma$ の転写活性化を増大させる事が判明している(*Endocrinology.*, 1996, 137, 4189, *Cell.*, 1995, 83, 803, *Cell.*, 1995, 83, 813)。従って、PPAR $\gamma$ の転写活性化を増大させるPPAR $\gamma$ 活性化剤(アゴニスト)は血糖低下薬として重要である。

この様にPPARという転写因子の脂肪細胞に対する機能及び糖代謝ならびに脂質代謝調節機構に関する役割を考えると、PPAR特にヒトのPPARリガンドとして直接結合しヒトPPARを活性化しうる化合物を創製する事ができれば極めて特異的なメカニズムによる血糖低下作用及び/又は血中脂質(コレステロール及び中性脂質の双方)低下作用を示す化合物としての医薬用途が期待されるわけである。

PPAR $\alpha$ のリガンドとしてPPAR $\alpha$ に対する親和性を有する化合物に

はアラキドン酸の代謝物である  $\text{LTB}_4$  の他にシトクローム P-450 による酸化を介して生じる HETE(ヒドロキシエイコサテトラエン酸)や HEPE(ヒドロキシエイコサペンタエン酸)群のエイコサノイド、特に 8-HETE、8-HEPE 等が報告されている(*Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1997, 94, 312)。しかしこれらの内因性の不飽和脂肪酸誘導体は代謝的にも化学的にも不安定であり、医薬として供する事はできない。

またトログリタゾンにおいては希に肝臓に対する重篤な副作用の発生が報告されていて有効でかつ安全性の高い II 型糖尿病治療薬の開発がもとめられている。

ところで、本発明の置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体の類似構造化合物としては特開昭 55-22636 号、特開昭 60-51189 号、特開昭 61-85372 号、特開昭 61-286376 号、特開平 1-131169 号、特開平 2-83384 号、特開平 5-213913 号、特開平 8-333355 号、特開平 9-48771 号、特開平 9-169746 号、ヨーロッパ特許公開第 0441605 号、W0-92/07839 号等のチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体等が知られている。しかし、これらの化合物は何れも本発明化合物とは構造を異にするチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体である。

PPAR $\alpha$  作動作用を報告している特許等に関しては、W0-97/25042 号、W-097/36579 号等が報告されているが、これらは何れも本発明化合物とは構造が異なり、又 PPAR $\alpha$  の転写活性化作用も決して満足のいく強さではない。

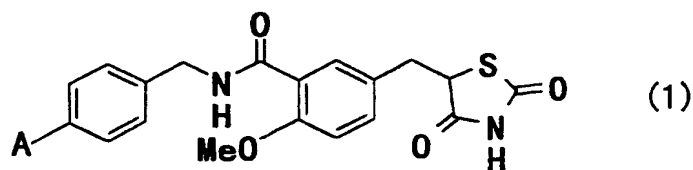
高脂血症も糖尿病も動脈硬化の危険因子であり、動脈硬化性疾患、特に冠動脈硬化症の予防という観点から有効で安全性の高い代謝性疾患治療薬の開発が臨床上望まれている。

#### 発明の開示

本発明者らは、代謝性疾患治療薬として有効性及び安全性の高い

構造上新規な薬物の創製を目的としてかかるヒト PPAR の脂質代謝や脂肪細胞の分化等に関する特異的な役割に着目し、鋭意研究を重ねた結果下記一般式(1)で表される置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体が優れたヒト PPAR 転写活性化作用を有し、血糖降下作用、脂質低下作用を示す事を見出し本発明を完成した。

即ち本発明は一般式(1)

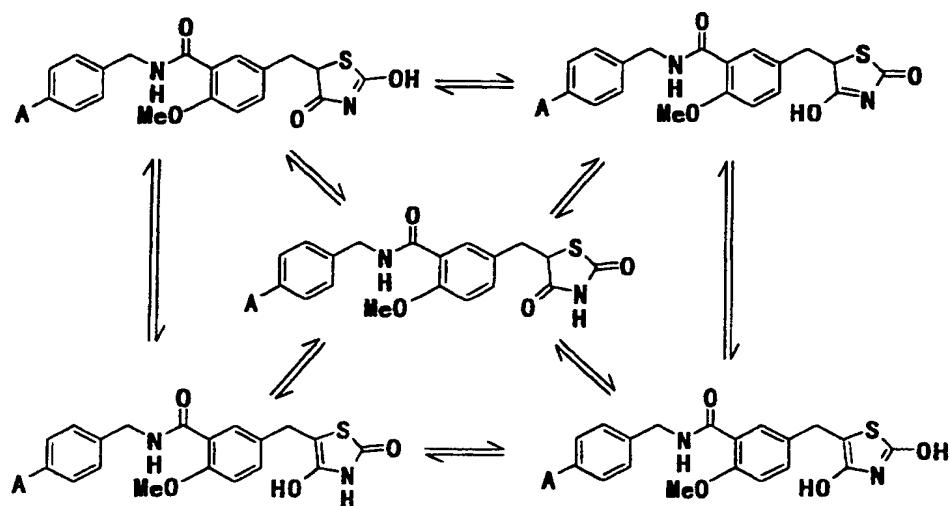


[式中、Aは無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で表される置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物である。

本発明における一般式(1)で表される化合物の塩類は慣用のものであって、金属塩例えばアルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例えばカルシウム塩、マグネシウム塩など）、アルミニウム塩等薬理学的に許容しうる塩があげられる。

また、本発明における一般式(1)で表される化合物には、チアゾリジン-2,4-ジオン環部分に基づく光学異性体が含まれることがあるが、そのような異性体及びそれらの混合物はすべてこの発明の範囲内に含まれるものとする。

更に一般式(1)で表される化合物には、種々の互変異性体の存在が考えられる。例えば次式に示すようである。

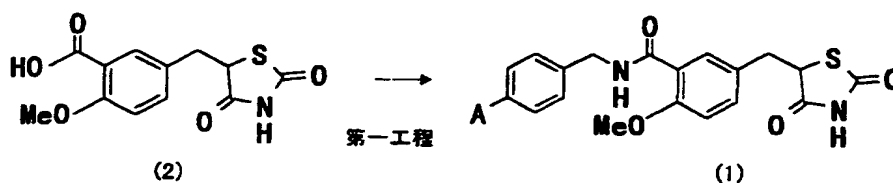


[式中、Aは無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]

前記一般式(1)においては、これらの異性体及びそれらの混合物はすべてこの発明の範囲内に含まれるものとする。

本発明の一般式(1)において、「無置換または置換基を有していても良いフェニル基、無置換または置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換または置換基を有していても良いベンジルオキシ基」で許容される置換基は炭素数1から4の低級アルキル基、炭素数1から3の低級アルコキシ基及びハロゲン原子が挙げられる。

本発明によれば上記一般式(1)である化合物は例えば以下の方法により製造することができる(スキーム 1)。

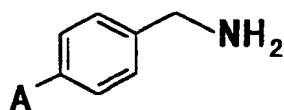


スキーム 1

即ち、一般式(1)で表される化合物は公知(特開平 8-333355 号)の化

合物(2)

に一般式(3)



(3)

[式中、Aは無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で表される化合物を反応させる(第一工程)ことにより製造することができる。

第一工程の反応はカルボキシル基をそのまま、または反応性の誘導体に変換して実施する事ができる。

「カルボキシル基の反応性誘導基」としては酸塩化物、酸臭化物、酸無水物、カルボニルイミダゾール等が挙げられる。反応性誘導体を用いた反応の場合には、塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基の存在下または非存在下に実施する事ができる。

カルボン酸のままで反応を行う場合には塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中縮合剤の存在下塩基の存在下又は非存在下で更には添加剤の存在下又は非存在下実施する事ができる。

縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。塩基としては例えば水酸化ナトリウムのような

アルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、又はピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基が挙げられる。添加剤としては *N*-ヒドロキシベンゾトリアゾール、*N*-ヒドロキシスクシンイミドや3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン等が挙げられる。反応温度としては-20℃から 100℃にて、好適には 0℃から 50℃にて実施する事ができる。

本発明の新規化合物の投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、吸入剤又はシロップ剤等による経口投与或いは注射剤若しくは座剤等による非経口投与を挙げる事ができる。

#### 発明を実施するための最良の形態

次に本発明を具体例によって説明するがこれらの例によって本発明が限定されるものではない。

#### (実施例 1)

#### *N*-[(4-ベンジルオキシフェニル)メチル]-5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンズアミド

5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシ安息香酸(422mg,1.50mmol)、トリエチルアミン(0.523ml,3.75mmol)及び塩化メチレン(5ml)を混合し、氷冷攪拌下クロロ炭酸エチル(0.158ml,1.50mmol)を加えた。

氷冷下 10 分攪拌後 4-ベンジルオキシベンジルアミン(319mg,1.50mmol)を塩化メチレン(2ml)に溶かし加えた。室温で2時間攪拌後一晩放置した。反応液を水洗後無水硫酸ナトリウムにて乾燥し濃縮した。残留物を水(40ml)に溶かし、10%塩酸で酸性とし30分攪拌した。析出した結晶を濾取し、乾燥後エタノールと水との混合溶媒にて再結晶し、549mg(77%)の表題化合物を無色粉末として

得た。

融点 131.0～132.5℃;

質量分析値  $m/z$  476( $M^+$ );

元素分析値(%)  $C_{26}H_{24}N_2O_5S$ :

計算値(%) C, 65.53; H, 5.08; N, 5.88.

実測値(%) C, 65.68; H, 5.08; N, 5.91.

(実施例 2～3)

実施例 1 と同様にして以下の化合物を得た。

(実施例 2)

*N*-[(ピフェニル-4-イル)メチル]-5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンズアミド

融点 170.5～172.0℃;

質量分析値  $m/z$  446( $M^+$ );

元素分析値(%)  $C_{25}H_{22}N_2O_4S$ :

計算値(%) C, 67.25; H, 4.97; N, 6.27.

実測値(%) C, 67.29; H, 4.99; N, 6.21.

(実施例 3)

*N*-[(4-フェノキシフェニル)メチル]-5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンズアミド

融点 87.0～89.0℃;

質量分析値  $m/z$  462( $M^+$ );

元素分析値(%)  $C_{25}H_{22}N_2O_5S \cdot 1/5H_2O$ :

計算値(%) C, 64.42; H, 4.84; N, 6.01.

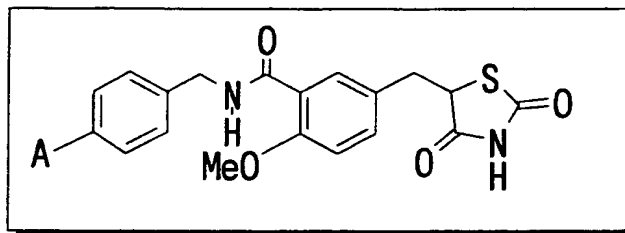
実測値(%) C, 64.17; H, 4.81; N, 6.03.



(実施例 4～14)

実施例 1 と同様にして表 1 の化合物を得た。

(表 1)



実施例	A	融点(°C)	質量 分析値 (m/z)	示性式	元素分析(%)
4	4-OPh(2-OMe)	アモルファス	492(M) <sup>+</sup>	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	計算値:C63.40,H4.91,N5.69 実測値:C63.05,H4.95,N5.57
5	4-OPh(3-OMe)	アモルファス	492(M) <sup>+</sup>	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	計算値:C63.40,H4.91,N5.69 実測値:C63.13,H4.95,N5.54
6	4-OPh(4-OMe)	アモルファス	492(M) <sup>+</sup>	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	計算値:C63.40,H4.91,N5.69 実測値:C63.05,H4.99,N5.54
7	4-OPh(3-Me)	154.0-156.0	476(M) <sup>+</sup>	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	計算値:C65.53,H5.08,N5.88 実測値:C65.29,H5.16,N5.79
8	4-OPh(4-Me)	146.0-147.0	476(M) <sup>+</sup>	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	計算値:C65.53,H5.08,N5.88 実測値:C65.20,H5.10,N5.87
9	4-Ph(4-Cl)	200.0-202.0	480(M) <sup>+</sup>	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S ·1/4H <sub>2</sub> O	計算値:C61.85,H4.46,N5.77 実測値:C61.92,H4.35,N5.74
10	4-Ph(4-OMe)	201.0-202.0	476(M) <sup>+</sup>	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S ·1/4H <sub>2</sub> O	計算値:C64.92,H5.13,N5.82 実測値:C65.02,H5.12,N5.81
11	4-OCH <sub>2</sub> Ph(4-Cl)	158.0-160.0	510(M) <sup>+</sup>	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	計算値:C61.11,H4.54,N5.48 実測値:C61.22,H4.53,N5.46
12	4-OCH <sub>2</sub> Ph(4-Me)	181.0-183.0	490(M) <sup>+</sup>	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S ·1/4H <sub>2</sub> O	計算値:C65.50,H5.39,N5.66 実測値:C65.37,H5.28,N5.57
13	4-Ph(4-Me)	190.0-192.0	460(M) <sup>+</sup>	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	計算値:C67.81,H5.25,N6.08 実測値:C67.56,H5.22,N6.02

## <生物活性>

### (試験例 1)

#### ペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 $\alpha$ 及び $\gamma$ に対する転写活性化試験

遊離脂肪酸を除去した牛胎児血清を 10%含む Ham's F-12 培地にて培養した CHO 細胞に、酵母の転写因子の DNA 結合領域とヒト型 PPAR $\alpha$  及び $\gamma$  のリガンド結合領域(*Biochemistry*,1993,32,5598)との融合蛋白質を発現する受容体プラスミド及びそのレポ-タ-プラスミド (STRATAGENE 社)及び内部標準用の $\beta$ -ガラクトシダーゼプラスミド (Promega 社)をリポフェクトアミンにて無血清状態にてコトランスフェクションした。その後被検化合物及び対照化合物 (PPAR $\gamma$  の対照薬物としてトログリタゾン及びピオグリタゾン、 PPAR $\alpha$  の対照薬物として(8S)-HETE) を DMSO に溶かし、DMSO の最終濃度が 0.01%となるように遊離脂肪酸を除去した牛胎児血清を 10%含む Ham's F-12 培地で調製して培養し、24 時間後に CAT 活性及び $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性を測定した。

結果を表 2 に示す。これらの結果より、本発明化合物はヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 $\alpha$ 及び $\gamma$ に対して強力な転写活性化作用を有することが示された。

### (表 2)

【表 2】

実施例	転写活性化作用	
	PPAR $\alpha$	PPAR $\gamma$
	EC <sub>50</sub> ( $\mu\text{mol/l}$ )	EC <sub>50</sub> ( $\mu\text{mol/l}$ )
1	0.44	-
2	0.63	6.8
3	0.24	0.24
トログリタゾン	-	1.15
ピオグリタゾン	-	0.72
(8S)-HETE	1.3	-

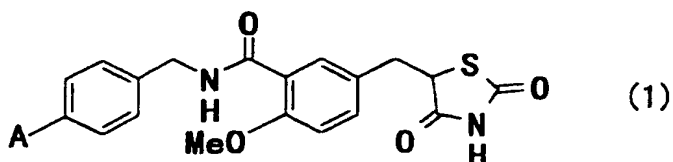
#### 産業上利用可能性

上述の結果から、本発明の置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体は優れたヒト PPAR 転写活性化作用を有する新規な化合物群である。

これら本発明の化合物は、ヒト PPAR に対する作動活性を有する事から前述した血糖低下薬、高脂血症治療薬として有効な化合物と言える。

## 請求の範囲

## 1. 一般式(1)



[式中、Aは無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で表される置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

2. Aが無置換又は置換基を有していても良いフェニル基である請求項1記載の置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

3. Aが無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基である請求項1記載の置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

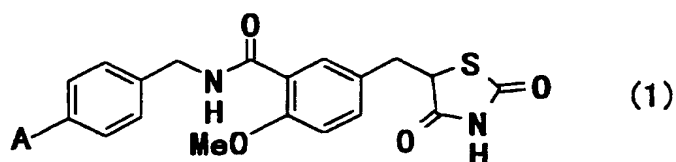
4. Aが無置換又は置換基を有していても良いベンジル基である請求項1記載の置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

5. *N*-[(4-ベンジルオキシフェニル)メチル]-5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンズアミドである請求項1記載の化合物及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

6. *N*-[(4-フェノキシフェニル)メチル]-5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンズアミドである請求項1記載の化合物及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

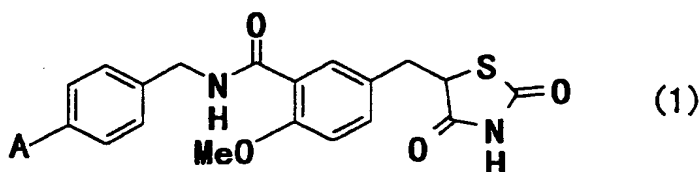
7. *N*-[(ビフェニル-4-イル)メチル]-5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシベンズアミドである請求項1記載の化合物及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

8. 一般式(1)



[式中、Aは無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す]で表される置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とする血糖低下薬。

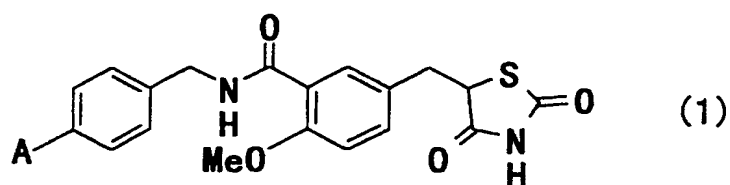
9. 一般式(1)



[式中、Aは無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換

基を有していても良いベンジルオキシ基を表す] で表される置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とする血中脂質低下薬。

10. 一般式(1)



[式中、Aは無置換又は置換基を有していても良いフェニル基、無置換又は置換基を有していても良いフェノキシ基、無置換又は置換基を有していても良いベンジルオキシ基を表す] で表される置換ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とするヒトベロキシゾーム増殖薬活性化受容体作動薬。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05521

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D277/34, A61K31/426, A61P3/06, 3/10, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D277/34-277/36, A61K31/425-31/426,  
A61P3/06, 3/10, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 8-333355, A (KYORIN PHARMACEUTICAL Co., Ltd.), 17 December, 1996 (17.12.96), Claims; Par. No. [0004]; example (Family: none)	1-10
Y	JP, 9-48771, A (KYORIN PHARMACEUTICAL Co., Ltd.), 18 February, 1997 (18.02.97), Claims; Par. No. [0004]; example & WO, 96/38428, A1 Claims; page 2, lines 2 to 6; example & EP, 846693, A1 & AU, 9658446, A & HU, 9802565, A2 & US, 6001862, A & US, 6030990, A & KR, 99022435, A	1-10
Y	MURAKAMI, K., et al., "A Novel Insulin Sensitizer Acts as a Coligand for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\alpha$ (PPAR- $\alpha$ ) and PPAR- $\gamma$ ", DIABETES, 47, pp.1841-1847 (1998), abstract; page 1841, right column, line 1 to page 1842, left column, line 4	1-10
Y	Tomohiro IDE, et al, "Zucker fatty Rat ni okeru	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
11 September, 2000 (11.09.00)Date of mailing of the international search report  
26 September, 2000 (26.09.00)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05521

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KanshishitsuTaisha ni taisuru PPAR $\alpha$ Kasseika no Eikyou", Diabetes Frontier, 9(3), pp.345-346 (1998)  EP, 332331, A2 (PFIZER INC.), 13 September, 1989 (13.09.89), Claims & JP, 1-272573, A Claims & WO, 89/08650, A & AU, 8931075, A & PT, 89913, A & IL, 89478, A & DK, 8901082, A & ZA, 8901682, A & FI, 9004414, A & NO, 9003862, A & US, 5061717, A & US, 5120754, A & US, 5223522, A	1-10
Y	WO, 97/32863, A1 (TORII PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 12 September, 1997 (12.09.97), Claims; example & AU, 9722313, A	1-10
Y	JP, 9-301963, A (KYORIN PHARMACEUTICAL Co., Ltd.), 25 November, 1997 (25.11.97), Claims; Par. No. [0004] (Family: none)	1-10



## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/05521

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07D277/34, A61K31/426, A61P3/06, 3/10, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07D277/34-277/36, A61K31/425-31/426,  
A61P3/06, 3/10, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 8-333355, A (杏林製薬株式会社), 17. 12月. 1996 (17. 12. 96), 特許請求の範囲, 【0004】, 実施例 (ファミリーなし)	1-10
Y	JP, 9-48771, A (杏林製薬株式会社), 18. 2月. 1997 (18. 02. 97), 特許請求の範囲, 【0004】, 実施例, & WO, 96/38428, A1, 特許請求の範囲, 第2頁2-6行, 実施例, & EP, 846693, A1, & AU, 9658446, A, & HU, 9802565, A2, & US, 6001862, A, & US, 6030990, A, & KR, 99022435, A	1-10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリ

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 09. 00

国際調査報告の発送日

26.09.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

今村 玲 英 子 印

4C

9736

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	MURAKAMI, K., <i>et al.</i> , "A Novel Insulin Sensitizer Acts as a Coligand for Peroxisome Proliferation-Activated Receptor- $\alpha$ (PPAR- $\alpha$ ) and PPAR- $\gamma$ ", DIABETES, 47, pp. 1841-1847 (1998), 要約, 1841頁右欄1行-1842頁左欄4行	1-10
Y	井手 智広ら, 「Zucker fattyラットにおける肝脂質代謝に対する PPAR $\alpha$ 活性化の影響」, Diabetes Frontier, 9(3), pp. 345-346 (1998)	1-10
Y	EP, 332331, A2 (PFIZER INC.), 13. 9月. 1989 (13. 09. 89), 特許請求の範囲, & JP, 1-272573, A, 特許請求の範囲, & WO, 89/08650, A, & AU, 8931075, A, & PT, 89913, A, & IL, 89478, A, & DK, 8901082, A, & ZA, 8901682, A, & FI, 9004414, A, & NO, 9003862, A, & US, 5061717, A, & US, 5120754, A, & US, 5223522, A	1-10
Y	WO, 97/32863, A1 (鳥居薬品株式会社), 12. 9月. 1997 (12. 09. 97), 特許請求の範囲, 実施例, & AU, 9722313, A	1-10
Y	JP, 9-301963, A (杏林製薬株式会社), 25. 11月. 1997 (25. 11. 97), 特許請求の範囲, 【0004】 (ファミリーなし)	1-10

# PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

**PCT**

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

To:

Commissioner  
US Department of Commerce  
United States Patent and Trademark  
Office, PCT  
2011 South Clark Place Room  
CP2/5C24  
Arlington, VA 22202  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
in its capacity as elected Office

<b>Date of mailing</b> (day/month/year) 26 April 2001 (26.04.01)	
<b>International application No.</b> PCT/JP00/05521	<b>Applicant's or agent's file reference</b> KP-5544-PCT
<b>International filing date</b> (day/month/year) 18 August 2000 (18.08.00)	<b>Priority date</b> (day/month/year) 23 August 1999 (23.08.99)
<b>Applicant</b> MIYACHI, Hiroyuki et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:  
19 March 2001 (19.03.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was  
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

<p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No.: (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer R. Forax</p> <p>Telephone No.: (41-22) 338.83.38</p>
--	--



## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference KP-5544-PCT	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/05521	International filing date (day/month/year) 18 August 2000 (18.08.00)	Priority date (day/month/year) 23 August 1999 (23.08.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 277/34, A61K 31/426, A61P 3/06, 3/10, 43/00		
Applicant KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 3 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 19 March 2001 (19.03.01)	Date of completion of this report 03 September 2001 (03.09.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

national application No.

PCT/JP00/05521

## I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.





**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-10	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations**

This opinion was based on the following documents cited in the international search report.

Document 1: JP, 8-333355, A (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.)

Document 2: JP, 9-48771, A (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.)

Document 3: Murakami, K., et al., Diabetes, Vol. 47, 1998, pp. 1841-1847

Document 4: Ide, T., et al., Diabetes Frontier, Vol. 9, No. 3, 1998, pp. 345-346

Document 5: EP, 332331, A2 (Pfizer Inc.)

Document 6: WO, 97/32863, A1 (Torii Pharmaceutical Co., Ltd.)

Claims 1 to 10

Document 1 (Claims; Par. No. 0004; Examples) and document 2 (Claims; Par. No. 0004; Examples) state that N-benzylthiazolyl benzamide derivatives have a hypoglycemic action and a hypolipidemic action.

Document 3 (Abstract; page 1841, right column, line 1 to page 1842, left column, line 4; Fig. 1) and document 4 (Entire text) state that the compounds comprising KPR-297 have a hypoglycemic action and a hypolipidemic action, and they also act on the human peroxisome proliferator-activated receptor.

When the inventions set forth as Claims 1-10 are compared with the inventions described in documents 1-4, they differ from the standpoint that in the former the cyclic structure at the site opposite the thiazolyl group represents a biphenyl, p-phenoxyphenyl or p-benzyloxyphenyl group, whereas in the latter although a heterocycle is listed as a substituent bonded to the phenyl group, a benzene ring is not mentioned.

However, document 5 (Claims) and document 6 (Claims; page 1, line 27 to page 2, line 13) describe compounds that have chemical structures that are extremely similar to those of the compounds described in documents 1-4, and the compounds having the hypoglycemic action and hypolipidemic action common to documents 1-4 include those in which a phenyl, phenoxy or benzyloxy group is the substituent bonded to the phenyl group. Therefore, this examination finds that based on these descriptions, persons skilled in the art will require no particular inventiveness to prepare compounds in which a phenyl, phenoxy, or benzyloxy group is bonded at the para position of the phenyl group of the compounds described in documents 1-4.

Therefore, based on the descriptions in documents 1-6, the inventions set forth as Claims 1-10 do not appear to involve an inventive step.



PCT

## 国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
〔PCT36条及びPCT規則70〕

REC'D 18 SEP 2001

WIPO PCT

出願人又は代理人 の書類記号 KP-5544-PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/05521	国際出願日 (日.月.年) 18.08.00	優先日 (日.月.年) 23.08.99
国際特許分類 (IPC) Int.Cl <sup>7</sup> C07D277/34, A61K31/426, A61P3/06, 3/10, 43/00		
出願人 (氏名又は名称) 杏 林 製 薬 株 式 会 社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。

2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。

☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

I ☒ 国際予備審査報告の基礎

II ☐ 優先権

III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成


IV ☐ 発明の単一性の欠如

V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明

VI ☐ ある種の引用文献

VII ☐ 国際出願の不備

VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 19.03.01	国際予備審査報告を作成した日 03.09.01	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 荒 木 英 則 	4C 9736
電話番号 03-3581-1101 内線 3450		



## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 出願時に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語
3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)



V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	1-10	有
	請求の範囲		無
進歩性(IS)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1-10	無
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲	1-10	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

見解は、国際調査報告で引用された以下の文献に基づいて示される。

文献1: JP, 8-333355, A (杏林製薬株式会社)

文献2: JP, 9-48771, A (杏林製薬株式会社)

文献3: MURAKAMI, K., *et al.*, DIABETES, 47, pp.1841-1847 (1998)

文献4: 井手 智広ら, Diabetes Frontier, 9(3), pp.345-346 (1998)

文献5: EP, 332331, A2 (PFIZER INC.)

文献6: WO, 97/32863, A1 (鳥居薬品株式会社)

○請求の範囲1-10について

文献1の特許請求の範囲、【0004】段落及び実施例並びに文献2の特許請求の範囲、【0004】段落及び実施例には、N-ベンジルジオキシチアゾリルベンズアミド誘導体が血糖低下作用及び脂質低下作用を有することが記載されている。

また、文献3の要約、第1841頁右欄1行-1842頁左欄4行及びFig.1並びに文献4の全文には、KPR-297なる化合物が血糖低下作用及び脂質低下作用を有すると共に、ヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体に作用するものであることが記載されている。

そして請求の範囲1-10に係る発明と文献1ないし4に記載されたものとを比較すると、前者がチアゾリル基と反対の位置にある環構造としてビフェニル基、p-フェノキシフェニル基、又はp-ベンジルオキシフェニル基であるとされるのに対し、後者ではフェニル基に結合する置換基としてヘテロ環について記載されているもののベンゼン環について言及されておらず、この点で相違する。

しかしながら、文献5の特許請求の範囲並びに文献6の特許請求の範囲及び第1頁27行-第2頁13行には、文献1ないし4に記載された化合物と酷似する構造を有し、その作用として文献1ないし4と共通の血糖低下作用及び脂質低下作用を有する化合物がフェニル基に結合する置換基としてフェニル基、フェノキシ基又はベンジルオキシ基をとりうるということが記載されているから、かかる記載をもとに、文献1ないし4に記載された化合物のフェニル基のパラ位に、フェニル基、フェノキシ基又はベンジルオキシ基を結合させてみることに、当業者が格別の創意を要するとは認められない。

したがって、請求の範囲1-10に係る発明は、文献1ないし6の記載により進歩性を有さない。



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65  
66  
67  
68  
69  
70  
71  
72  
73  
74  
75  
76  
77  
78  
79  
80  
81  
82  
83  
84  
85  
86  
87  
88  
89  
90  
91  
92  
93  
94  
95  
96  
97  
98  
99  
100



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05521

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D277/34, A61K31/426, A61P3/06, 3/10, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D277/34-277/36, A61K31/425-31/426,  
A61P3/06, 3/10, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 8-333355, A (KYORIN PHARMACEUTICAL Co., Ltd.), 17 December, 1996 (17.12.96), Claims; Par. No. [0004]; example (Family: none)	1-10
Y	JP, 9-48771, A (KYORIN PHARMACEUTICAL Co., Ltd.), 18 February, 1997 (18.02.97), Claims; Par. No. [0004]; example & WO, 96/38428, A1 Claims; page 2, lines 2 to 6; example & EP, 846693, A1 & AU, 9658446, A & HU, 9802565, A2 & US, 6001862, A & US, 6030990, A & KR, 99022435, A	1-10
Y	MURAKAMI, K., et al., "A Novel Insulin Sensitizer Acts as a Coligand for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\alpha$ (PPAR- $\alpha$ ) and PPAR- $\gamma$ ", DIABETES, 47, pp.1841-1847 (1998), abstract; page 1841, right column, line 1 to page 1842, left column, line 4	1-10
Y	Tomohiro IDE, et al, "Zucker fatty Rat ni okeru	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not  
 considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing  
 date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
 cited to establish the publication date of another citation or other  
 special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
 means  
 "P" document published prior to the international filing date but later  
 than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or  
 priority date and not in conflict with the application but cited to  
 understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
 considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
 step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
 considered to involve an inventive step when the document is  
 combined with one or more other such documents, such  
 combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
11 September, 2000 (11.09.00)Date of mailing of the international search report  
26 September, 2000 (26.09.00)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05521

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KanshishitsuTaisha ni taisuru PPAR $\alpha$ Kasseika no Eikyou", Diabetes Frontier, 9(3), pp.345-346 (1998)  EP, 332331, A2 (PFIZER INC.), 13 September, 1989 (13.09.89), Claims & JP, 1-272573, A Claims & WO, 89/08650, A & AU, 8931075, A & PT, 89913, A & IL, 89478, A & DK, 8901082, A & ZA, 8901682, A & FI, 9004414, A & NO, 9003862, A & US, 5061717, A & US, 5120754, A & US, 5223522, A	1-10
Y	WO, 97/32863, A1 (TORII PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 12 September, 1997 (12.09.97), Claims; example & AU, 9722313, A	1-10
Y	JP, 9-301963, A (KYORIN PHARMACEUTICAL Co., Ltd.), 25 November, 1997 (25.11.97), Claims; Par. No. [0004] (Family: none)	1-10

